



TITLE:

腎癌に関する臨床統計的観察 --組織像と予後を中心として--

AUTHOR(S):

宮川, 美栄子; 吉田, 修; 加藤, 篤二

CITATION:

宮川, 美栄子 ...[et al]. 腎癌に関する臨床統計的観察 --組織像と予後を中心として--. 泌尿器科紀要 1969, 15(5): 304-320

ISSUE DATE:

1969-05

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/120001>

RIGHT:

腎癌に関する臨床統計的観察

—組織像と予後を中心として—

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：加藤 篤二教授）

宮 川 美 栄 子

吉 田 修

加 藤 篤 二

PATHOHISTOLOGICAL INVESTIGATION ON RENAL CARCINOMA

—BIOSTATISTICAL ANALYSIS OF HISTOLOGICAL PICTURES
WHICH MIGHT AFFECT THE PROGNOSIS—

Mieko MIYAKAWA, Osamu YOSHIDA and Tokuji KATŌ

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University**(Chairman: Prof. T. Katō, M. D.)*

Pathohistological studies on the malignancy of renal cell carcinoma, which might give influences on the prognosis of patients, were carried out on total of 52 cases treated at the urology department of Kyoto University Hospital. The results are summarized as follows.

1) Classification of all cases by cell type of the tumors showed clear-cell type 12 cases (23.1%), granular cell type 21 cases (40.4%) and mixed type 19 cases (36.5%) (Table 3).

Five year survival rate in each group was 58.4%, 53.1% and 22.7% respectively (Table 4, 5, 6, Fig. 2).

Five year survival rate of pure type, which contains clear-cell type or granular-cell type, was 54.6% (Table 20, Fig. 8).

2) Presence or absence of intravascular tumor-cell emboli in the renal parenchyma, renal tumor and fat capsule gave a high significance on prognosis (Table 8, Fig. 3).

Cases with tumor-cell emboli had worse prognosis than without emboli. Five year survival rate in each group were 22.6% and 71.7%.

3) Prognosis of renal cell tumors encapsulated with fibrous tissue was better than that of infiltrative, non-capsulated ones.

Five year survival rate of encapsulated group was 49.5% and that of infiltrated group was 30.0% (Table 10, Fig. 4).

4) Presence or absence of necrosis or hemorrhage in the renal cell tumor did not give much significance on prognosis.

Based on the above-mentioned findings, it was concluded that the histological pictures which may affect the prognosis of renal cell tumor are a) cell type of the tumor; namely, clear-cell type or granular-cell type, pure type or mixed type, b) tumor cell emboli in the renal parenchyma, renal tumor or fat capsule, and c) encapsulated by fibrous tissue or not.

緒 言

腎悪性腫瘍は、悪性腫瘍全体からみると2～3%という比較的発生頻度の低いものであるが、多くの問題点をもっている重要な悪性腫瘍の一つである。ことに、癌に対する治療の一般原則である早期発見、早期治療をおこなうことが非常に困難であり、何らかの症状が出て外来を受診するころには病巣はすでにかかり進行し、遠隔転移をきたしていることも多く、一般に予後の悪いものとされている。しかし、また一面では転移巣が主腫瘍を摘出したあとで消失してしまうとか、ときには転移巣が自然に消失してしまうといった一般腫瘍にはあまりみられない現象もあり^{18,27,31,36,41)}、また術後何ら異常なく30年以上もたって突然に転移巣が表面に現われてくるということも報告され⁴³⁾、人によっては他の腫瘍と異なり、治療判定を5年以上生存したという点にもっていくのは、少なくとも腎腫瘍の場合にはあまり意味がなく、10年生存率をもって治療率を論ずべきであるという主張もあり、多くの未解決な問題点が残されている。特にわれわれ臨床家にとって、その生存の公算を判断し、あるいは adjuvant therapy をどのような方法で行なっていくかを決定するには、いかなる規準によるべきかという問題が最も重要なことである。そのためには、予後に影響を与える因子を明確にする必要があり、特に原病巣の組織像と予後との関係を明らかにする必要がある。過去の多くの先人たちによっても同様の考え方のもとに検討が加えられ、なかでも1944年に Melicow³³⁾ は、腎腫瘍一般の予後を左右する因子として、臨床症状の性質およびその持続時間とか、腫瘍の大きさ、重量、組織像による差などをあげて検討しているが、今回われわれは、腎悪性腫瘍のなかでも最も頻度の高い腎癌のみに焦点を絞り、京大泌尿器科における過去12年間の症例の病理組織学的所見および遠隔成績を中心として、予後に影響をおよぼす組織学的特徴をつかむべく検討を加えた。

研究 方 法

1) 研究対象

京大泌尿器科における1955年より1966年に至る12年間の腎癌入院患者76例中、全層標本を作製して、予後を明確にし得た52例を対象とした。腎盂腫瘍、Wilms腫瘍、腎肉腫と診断されたものは含まれていない。

その年齢別、性別分布は Table 1, Fig. 1 に示すごとくで、男子42例、女子10例、平均年齢は56.8才、最高令者76才、最若年者26才である。

Table 1 Age and sex distribution of 52 patients with renal cell tumor.

Decade	Male		Female	
	No	%	No.	%
20~29	1	1.9	1	1.9
30~39	1	1.9	1	1.9
40~49	5	9.6	2	3.8
50~59	15	28.9	2	3.8
60~69	18	34.7	1	1.9
70~	2	3.8	3	5.9
Total	42	80.8	10	19.2

Youngest patient : 26 year-old

Oldest patient : 76 year-old

Average age : 56.8 years

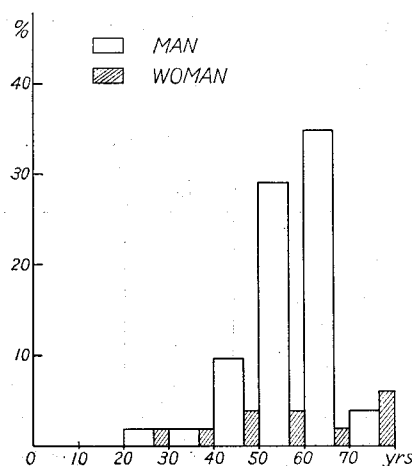


Fig. 1 Age and sex distribution of 52 patients with renal cell tumor.

2) 組織標本作製法

手術により得た標本を10%ホルマリン液で固定後、癌塊の中心を通る最も広い断面を選んで切出し、型のごとくパラフィン包埋後組織標本を作製した。

3) 生存率算出法

治癒率とか生存率ということばで表現され、発表されているデータをもとに、治療成績等を論ずることは各研究者がおのおのの方法でこれを算出してきたため、その価値を半減してしまっているといってもよい現状であり、“生存率算出法統一”への試みが、世界的傾向となってきたようである。1963年のInternational symposium on end results of cancer therapyにおいて採用された算出法は、アメリカ、イギリス、フランス、デンマーク、フィンランド、ノルウェーなどの諸国ですでに採用されており、本邦では栗原・高野²⁹⁾によって1965年にくわしく紹介され、翌年の1966年には吉田^{52,53)}により膀胱腫瘍の生存率算出

に應用されている。著者も、この算出法 (Table 2) による実測生存率をもって比較した。最終観察時は、1968年9月末とした。

研究成績

1) 細胞型と予後

腎癌の組織像はきわめて複雑で、一定の分類法もなく、研究者によっておのおのの考えにもとづく各自の分類法で発表されてきている。今回著者は、細胞の悪性度や排列の型、間質の態度等を考慮に入れず、細胞内顆粒の有無のみに注目し、全視野すべて clear cell のみより成るもの、granular cell のみから成るもの、そして両者が種々の割合で混在しているものの3つの型に大別し、おのおの clear-cell type, granular-cell type, mixed type (Fig. 9, 10, 11, 12) とした。

細胞型別の頻度は Table 3 のごとくで、clear-cell type のもの12例 (23.1%), granular-cell type 21例 (40.4%), mixed type 19例 (36.5%) であった。

細胞型別の予後を見ると、Table 4, 5, 6, Fig. 2

Table 3 Distribution of type of renal cell carcinoma in 52 patients.

Type	No.	Percentage
Clear-cell type	12	23.1
Granular-cell type	21	40.4
Mixed type	19	36.5
Total	52	100

Table 2 Calculation of survival rate.

$$P_x = p_1, p_2, p_3, \dots, p_x$$

$$p_x = 1 - q_x$$

$$q_x = d_x / l'_x$$

$$l'_x = l_x - 1/2(u_x + w_x)$$

l_x : No. alive at beginning of year

d_x : No. dying during year

u_x : No. lost to follow-up during year

w_x : No. last seen alive during year

l'_x : Effective no. exposed to risk of dying

q_x : Proportion dying during year

p_x : Proportion surviving during year

P_x : Proportion surviving from treatment to end of year

Table 4 Survival according to tumor cell type—(1) clear-cell type.

Yr. of observation	l_x	d_x	u_x	w_x	l'_x	q_x	p_x	$P_x \times 100$ (%)
0 ~ 1	12	1	2	0	11	0.091	0.909	90.9
1 ~ 2	9	1	0	0	9	0.111	0.889	80.8
2 ~ 3	8	1	0	1	7.5	0.133	0.867	70.1
3 ~ 4	6	1	0	0	6	0.167	0.833	58.4
4 ~ 5	5	0	0	2	4	0	1	58.4
5 ~	3							

Table 5 Survival according to tumor cell type—(2) granular-cell type.

Yr. of observation	l_x	d_x	u_x	w_x	l'_x	q_x	p_x	$P_x \times 100$ (%)
0 ~ 1	21	8	3	0	19.5	0.410	0.590	59.0
1 ~ 2	10	1	0	0	10	0.100	0.900	53.0
2 ~ 3	9	0	0	1	8.5	0	1	53.1
3 ~ 4	8	0	0	1	7.5	0	1	53.1
4 ~ 5	7	0	0	2	6	0	1	53.1
5 ~	5							53.1

Table 6 Survival according to tumor cell type—(3) mixed type.

Yr. of observation	l_x	d_x	u_x	W_x	l'_x	q_x	p_x	$P_x \times 100$ (%)
0 ~ 1	19	9	0	0	19	0.474	0.526	52.6
1 ~ 2	10	3	1	0	9.5	0.316	0.684	35.0
2 ~ 3	6	1	0	0	6	0.167	0.833	29.2
3 ~ 4	5	0	0	0	5	0	1	29.2
4 ~ 5	5	1	0	1	4.5	0.222	0.778	22.7
5 ~	3							

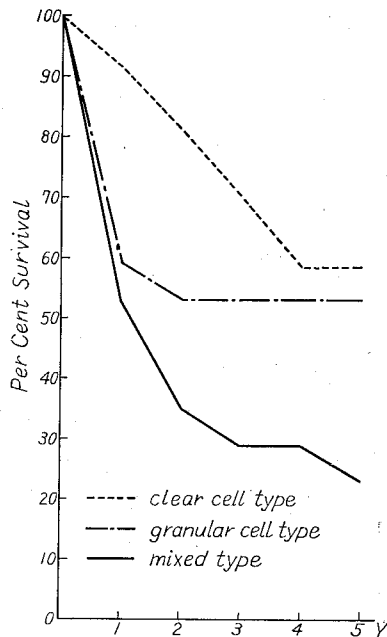


Fig. 2 Histological findings & survival rate (I).

に示すごとくで、clear-cell type 12例の1年生存率90.9%、2年生存率80.8%、3年生存率は70.1%であり、4年、5年生存率はおのおの、58.4%となっている。

granular-cell type 21例の1年生存率は59.0%となり、2年、3年、4年、5年生存率はおのおの53.1%となった。

mixed type 19例の1年生存率は52.6%、2年生存率35.0%、3年、4年生存率はおのおの、29.2%、5年生存率22.7%である。

2) 組織内脈管への腫瘍栓塞の有無と予後

腫瘍の脈管内栓塞の有無を判断することは転移の問題につながり、したがって予後の判定を左右する重要な要素のひとつと考えられ、非常に大切な点であるが、実際に腎静脈から大静脈にかけての肉眼的栓塞を手術中に認める以外は、摘出腎の組織学的検索によって、他の部への拡がりの可能性をある程度判断できな

いだろうかと考え、腫瘍内脈管および残存腎組織内脈管、被膜、脂肪組織内脈管中に腫瘍細胞の集塊を認めるか否かにより分類し、おのおの生存率を計算して比較した (Fig. 13, 14)。

栓塞の有無は Table 7 のごとくで、52例中28例 (53.8%) に腫瘍栓塞を認めた。

Table 7 Cases of emboli in the kidney with renal cell tumor.

Tumor emboli	No.	Percentage
(+)	28	53.8
(-)	24	46.2
Total	52	100

両者の予後を見ると、Table 8, Fig. 3 のごとくで、栓塞を認めるグループの1年生存率が47.3%、2年生存率33.8%、3年、4年生存率はおのおの28.3%で、5年生存率は22.6%である。一方、栓塞をどこにもみないもの24例 (46.2%) の1年生存率78.3%、2年生存率73.7%、3年、4年、5年生存率はおのおの71.7%となっている。

3) 組織学的腫瘍被膜の有無と予後

腎癌には、線維性組織で包被された、いわゆる腫瘍被膜と呼ばれるものをもち、腫瘍組織と腎実質部との境が非常に明らかで、あたかも腫瘍が拡がるのを抑制しているかのごとき印象をうけるものが比較的多いが、境界が明らかでなく、腫瘍細胞が浸潤性に実質内に入りこんでいるものもあり、両者の間に、はたして予後のうえで差があるものか否かを調べた。(Fig. 15, 16)。

腫瘍被膜をもつものは Table 9 のごとく、33例 (63.4%)、浸潤性のは19例 (36.6%) であった。

腫瘍被膜をもつもの33例の予後は Table 10, Fig. 4 にみるごとくで、1年生存率65.1%、2年生存率61.4%、3年、4年生存率はおのおの54.2%、5年生存率

Table 8: Survival according to presence or absence of emboli.

With emboli								
Yr. of observation	l_x	d_x	u_x	w_x	l'_x	q_x	p_x	$P_x \times 100$ (%)
0 ~ 1	28	14	3	0	26.5	0.527	0.473	47.3
1 ~ 2	11	3	0	1	10.5	0.286	0.714	33.8
2 ~ 3	7	1	0	1	6.5	0.153	0.837	28.3
3 ~ 4	5	0	0	0	5	0	1	28.3
4 ~ 5	5	1	0	0	5	0.200	0.800	22.6
5 ~	4							

No emboli								
Yr. of observation	l_x	d_x	u_x	w_x	l'_x	q_x	p_x	$P_x \times 100$ (%)
0 ~ 1	24	5	2	0	23	0.217	0.783	78.3
1 ~ 2	17	1	0	0	17	0.059	0.941	73.7
2 ~ 3	16	2	0	1	15.5	0.129	0.971	71.7
3 ~ 4	13	0	0	1	12.5	0	1	71.7
4 ~ 5	12	0	0	5	9.5	0	1	71.7
5 ~	7							

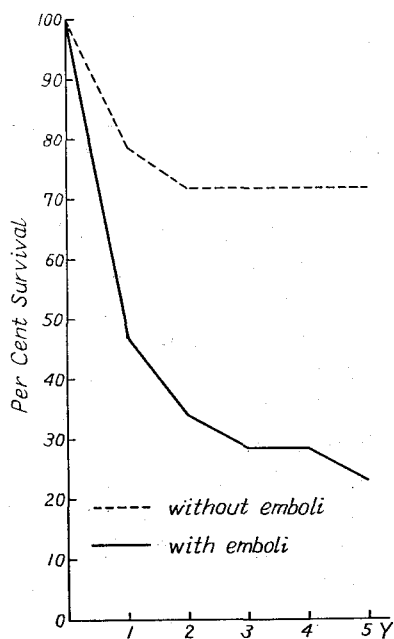


Fig. 3 Histological findings & survival rate (II).

49.5%であった。

一方、浸潤性のもの19例の予後は、1年生存率50.0%、2年生存率37.5%、3年、4年、5年生存率はおのおの30.0%となった。

4) 出血巣の有無と予後

悪性度の高いもの、または予後の悪いものの要素の

Table 9 Occurrence of histological findings such as encapsulation, hemorrhage and necrosis.

	No.	%
Capsulated	33	63.4
Non-capsulated	19	36.6
Total	52	100
Hemorrhage	23	44.2
No hemorrhage	29	55.8
Total	52	100
Necrosis	27	51.9
No necrosis	25	48.1
Total	52	100

1つとして、しばしば出血巣や壊死巣、石灰沈着部を認めることなどがあげられているが³³⁾、これらの変化と予後との間に、はたしてどの程度のあるものであるのか。Table 9 に示すごとく、出血巣をみたものは (Fig. 17) 23例 (44.2%)、出血巣のみられぬもの29例 (55.8%) であり、これらの予後は、Table 11, Fig. 5 に示すごとく、前者は1年生存率72.1%、2年生存率56.7%、3年、4年、5年生存率はそれぞれ45.9%であった。一方、後者は、1年生存率53.6%、2年生存率49.7%、3年、4年生存率45.4%、5

Table 10 Survival rate of capsulated and non-capsulated group.

Capsulated								
Yr. of observation	l_x	d_x	u_x	w_x	l'_x	q_x	p_x	$P_x \times 100$ (%)
0 ~ 1	33	11	3	0	31.5	0.349	0.651	65.1
1 ~ 2	19	1	1	0	18.5	0.054	0.945	61.4
2 ~ 3	17	2	0	0	17.0	0.117	0.883	54.2
3 ~ 4	15	0	0	1	14.5	0	1	54.2
4 ~ 5	14	1	0	5	11.5	0.087	0.913	49.5
5 ~	8							
Non-capsulated								
Yr. of observation	l_x	d_x	u_x	w_x	l'_x	q_x	p_x	$P_x \times 100$ (%)
0 ~ 1	19	9	2	0	18	0.500	0.500	50.0
1 ~ 2	8	2	0	0	8	0.250	0.750	37.5
2 ~ 3	6	1	0	2	5	0.200	0.800	30.0
3 ~ 4	3	0	0	0	3	0	1	30.0
4 ~ 5	3	0	0	0	3	0	1	30.0
5 ~	3							

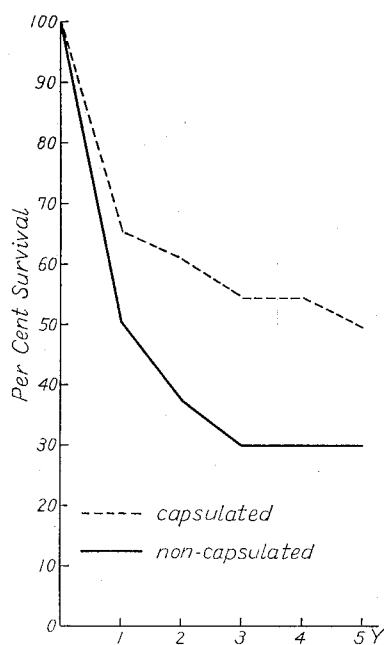


Fig. 4 Histological findings & survival rate (III).

年生存率40.1%となった。

5) 壊死巣の有無と予後

Table 9 のごとく、腫瘍組織内に壊死巣を認めたものの27例 (51.9%)、みとめられないもの25例 (48.1%) についてそれぞれの予後をみると、Table 12, Fig. 6 のごとく 前者の1年生存率66.7%、2年生存率55.3

%, 3年, 4年, 5年生存率はそれぞれ43.5%であり, 後者の1年生存率55.6%, 2年, 3年, 4年, 5年生存率はおおの50.0%となった。

考按とまとめ

まず腎癌の発生頻度をみると、わが国においては1958年から1963年までの全国剖検輯報のデータによると、全剖検例中の約0.5%を占め、京大病院泌尿器科の1955~1964年の10年間の外来患者総数の約0.4%になる (Table 13). Deming⁹⁾ は、全悪性腫瘍の約3%とのべ、Lucké & Schlumberger³²⁾ は、全剖検例の0.3%であり、全悪性腫瘍の2.2%としている。Culter ら⁵⁾ より引用は、全悪性腫瘍患者の1.33%、矢戸ら⁴⁵⁾ は泌尿器科全入院患者の2.3%、柿崎²⁰⁾ は2.4%、富川ら⁴⁹⁾ は0.63%、足立²⁾ は泌尿器科外来患者の0.24%、入院患者の1.81% (腎および副腎腫瘍を含む)、土田ら⁵⁰⁾ は入院患者の1.8%、加藤ら²³⁾ は外来総数の0.38%、藤井ら¹⁶⁾ は0.204%、赤坂³⁾ は0.187%、Robson⁴²⁾ は全悪性腫瘍の2%とし、Bennington & Kradjian⁷⁾ は文献を集めて1.9~3.4%であるとしている。このように数字のうえではかなりのばらつきがあるが、これらは腎癌あるいは、腎悪性腫瘍と表現されているものを同様に扱った結果であって、研究者

Table 11 Survival rate of group with or without hemorrhage in the tumor.

With hemorrhage								
Yr. of observation	l_x	d_x	u_x	w_x	l'_x	q_x	p_x	$P_x \times 100$ (%)
0 ~ 1	23	6	3	0	21.5	0.279	0.721	72.1
1 ~ 2	14	3	0	0	14	0.214	0.786	56.7
2 ~ 3	11	2	1	0	10.5	0.190	0.810	45.9
3 ~ 4	8	0	0	1	7.5	0	1.0	45.9
4 ~ 5	7	0	0	2	6	0	1.0	45.9
5 ~	5							
No hemorrhage								
Yr. of observation	l_x	d_x	u_x	w_x	l'_x	q_x	p_x	$P_x \times 100$ (%)
0 ~ 1	29	13	2	0	28	0.464	0.536	53.6
1 ~ 2	14	1	0	1	13.5	0.073	0.927	49.7
2 ~ 3	12	1	0	1	11.5	0.087	0.913	45.4
3 ~ 4	10	0	0	0	10.0	0	1.0	45.4
4 ~ 5	10	1	0	3	8.5	0.117	0.883	40.1
5 ~	6							

Table 12 Survival rate of group with or without necrosis in the tumor.

With necrosis								
Yr. of observation	l_x	d_x	u_x	w_x	l'_x	q_x	p_x	$P_x \times 100$ (%)
0 ~ 1	27	9	0	0	27	0.333	0.667	66.7
1 ~ 2	18	3	1	0	17.5	0.171	0.829	55.3
2 ~ 3	14	3	0	0	14	0.214	0.786	43.5
3 ~ 4	11	0	0	0	11	0	1.0	43.5
4 ~ 5	11	0	0	0	9.5	0	1.0	43.5
5 ~	8							
No necrosis								
Yr. of observation	l_x	d_x	u_x	w_x	l'_x	q_x	p_x	$P_x \times 100$ (%)
0 ~ 1	25	10	5	0	22.5	0.444	0.556	55.6
1 ~ 2	10	1	0	0	10	0.1	0.9	50.0
2 ~ 3	9	0	0	2	8	0	1	50.0
3 ~ 4	7	0	0	1	6.5	0	1	50.0
4 ~ 5	6	0	0	2	5	0	1	50.0
5 ~	4							

により 厳密な 定義分類 がなされていないことも、そのひとつの原因と思われるが、ほぼ外来患者総数の1%以下であり、全腫瘍の2~3%であるといえる。次に諸家の報告にみる生存率を比較してみると Table 14 のごとくで、最も多く調査されている5年生存率ひとつをとりあげても、その値は17~71%とかなりの差があ

る。われわれの集めた52例の5年生存率は42.1%であった (Table 15, Fig. 7). これらのデータのばらつきが、計算方法の差にもとづく以外に、地域性や職業、医師の数や病院設備の程度、その他の環境因子を含む多くの要因、診断から治療までの経過や術前術後の治療方法の違いなどによってもかなりの差が出るであろうこ

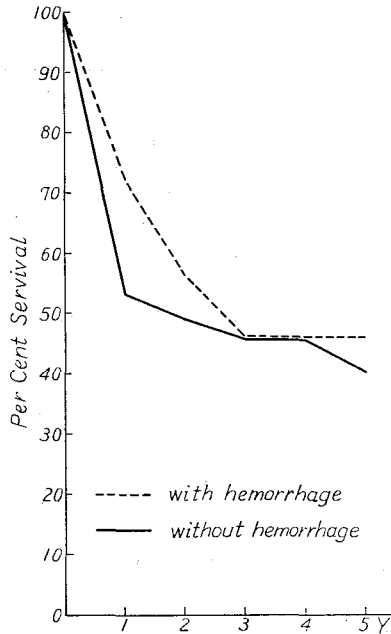


Fig. 5 Histological findings & survival rate (IV).

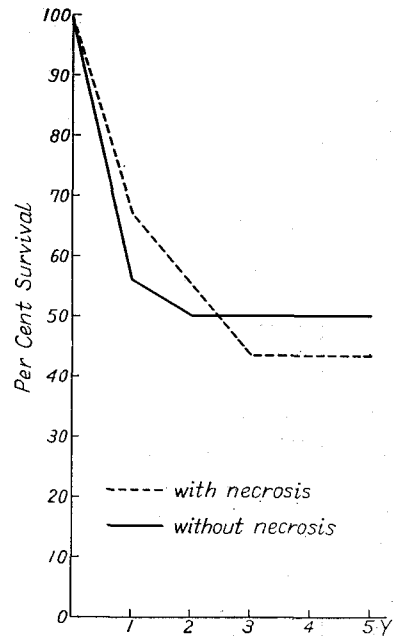


Fig. 6 Histological findings & survival rate (V).

Table 13 Frequency of renal tumor.

Year	Author (s)	per cent to			
		all autopsy cases	all malignant tumors	urological outpatients	admitted urological patients
1943	赤 坂			0.187	
1951	加 藤			0.38	
1957	柿 崎				2.4
1957	富 川				0.63
1957	Lucké & Schlumberger	0.3	2.2		
1960	足 立			0.24	1.81
1962	加藤・ほか			0.71	
1963	藤 井			0.204	
1963	Robson		2.0		
1964	Deming				2.3
1965	宍 戸			3.0	
1966	土 田				1.8
1967	Bennington & Kradjian		1.9~3.4		
1968	宮川・ほか	0.5			0.4

とが考えられ、疫学的研究によって、この因子を追求することは非常に興味のある問題であるが、それよりもまず、生存率の計算方法を確立することが先決問題であるとする。

諸家の論文を集めてみると、生存率の計算の

仕方は全く統一性を欠き、これら相互間で比較検討することが不可能であるといってもよい状態である。しかし、いずれにせよ3~4年以内にその大半が死亡している。中には特殊な例として Table 16 にみるごとき 長期潜伏例も報

Table 14 Survival rate of renal tumor.

Year	Author (s)	3 yrs.	5 yrs.	10 yrs.
1936	Bergendal		40.0	30.0
1937	Beer		34.0	
1939	Priestley	47.7	38.4	27.3
1943	Melicow		50.0	
1944	Bixler et al		35.5	
1947	Graham	28.0	17.0	14.0
1948	Fryfogle		50.0	
1948	Foot		45.0	
1949	Foot et al		41.0	23.0
1951	Foot		38.0	22.0
1951	Dick & Flint		46.0	
1951	Riches et al	44.0	30.0	17.0
1951	太 藤	25.0		
1953	Throckmorton		36.3	14.5
1955	Royce		22.0	18.0
1956	Goldstein		31.0	
1957	Flocks & Kadesky		41.1	22.8
1957	柿 崎	44.0	25.9	
1957	富 川	35.3		
1958	Riches	50.0	40.0	20.0
1959	三 浦		13.0	
1960	足 立		22.2	
1960	Humphrey & Foot		35.0	18.0
1961	Murphy & Fishbein		17.0	
1963	Robson	88.2	71.0	66.3
1963	Fetter, Snyder		49.0	37.0
1968	土田・菅原	39.0	30.0	
1968	宮川・ほか	47.7	42.1	

告されているが^{22,28,48)}、これらはむしろ例外的なもので、腎癌一般はやはり生存率の低いものといえる。

多くの先人たちによって腎腫瘍の予後に影響をおよぼす因子の抽出が試みられており、Melicow (1944)³³⁾は Table 17 のごとき種々の因子をあげ、Riches⁴⁰⁾、King²⁷⁾もおおの同じような因子についてのべているが、いずれも経験的にそれらをあげているのであり、数的に証明しているわけではない。今回、著者が摘出標本をもとにしての組織学的検討を試みたのは、これらの種々の因子の中でも、確実かつ十分に観察し得る材料から、生存の公算を推定できないであろうかとの考えに出発したものである。

ひとくちに腎癌の組織像といっても、だれもが認める一定した分類法が今なお、確立されていないことから推察されるごとく、実に多種多様な組織像を示すのが特徴であり、しかも部分によって全く異なる組織学的形態をもっていることが、しばしばわれわれの頭を混乱させ当惑させる原因となっている。このような、非常に扱いにくい不均一な形態を示すものを、どのようにして統一化し、統計的に処理したらよいのであろうか。

組織像と予後の関係をみるために、1932年 Hand & Broders¹⁹⁾は、腎実質腫瘍について検討し、これらを分化度によって4つの grade に分類している。そしておおの grade のものの術後生存期間を計算することにより、悪性

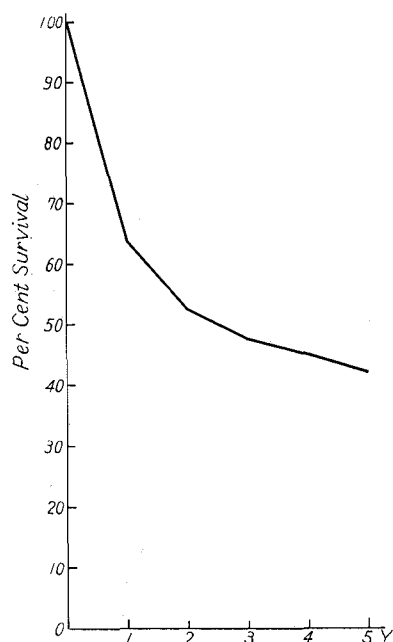


Fig. 7 Survival rate of patients with renal cell tumor.

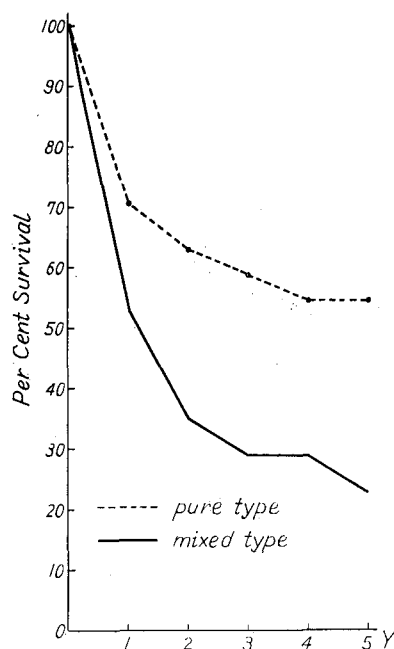


Fig. 8 Histological findings & survival rate (VI).

Table 15 Survival of patients with renal cell tumor.

Yr. of observation	l_x	d_x	u_x	w_x	l'_x	q_x	p_x	$P_x \times 100$ (%)
0 ~ 1	52	18	5	0	49.5	0.364	0.636	63.6
1 ~ 2	29	5	1	0	28.5	0.175	0.825	52.6
2 ~ 3	23	2	0	2	22.0	0.091	0.909	47.7
3 ~ 4	19	1	0	1	18.5	0.054	0.946	45.1
4 ~ 5	17	1	0	5	14.5	0.069	0.931	42.1
5 ~	11							

Table 16 Recurrence cases after long latent period.

Author	Yr. after nephrectomy	Site of metastasis
Kuehn(1959)	14	lung
加藤 (1962)	15	lung
加藤 (1962)	12	lung
加藤 (1962)	6	lung
加藤 (1962)	5	lung
Takáts(1966)	37	lung

度に比例して、平均生存期間が短くなることを示し、grading が予後判定の大きな要素になることをのべている。Riches⁴⁰⁾も細胞の大きさや形状、配列、核の大きさ、形、染色性、分裂像などにもとづき、悪性度を3つの grade に

分けて予後を比較し、“組織学的にみた grade が予後を判定する因子として最も重要なものである”とのべている。Robson⁴²⁾や、Fryfogleら¹⁵⁾も Broders の方法を使用して同様の傾向を示している。しかし、Dick & Flint, Throckmorton ら⁷⁾より引用は逆に組織学的にみた grading は予後の評価に何の価値ももたないとのべている。Melicow³⁸⁾は、もっと根本的に、腎実質腫瘍の場合に grading は決められないといっているように、部位により異なり、多様性を示す腎癌の場合に、未分化細胞の量的比率に分類の根拠をおいている点に疑問を感じざるを得ない。

1944年 Apitz⁶⁾はまた別の観点から細胞の型を4つに分類し (Table 18), 1963年 Claes¹⁰⁾は、文献を研究して種々の考察を加え、組織学

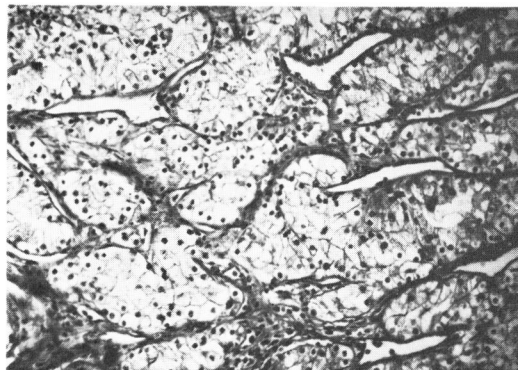


Fig. 9 Clear-cell type.

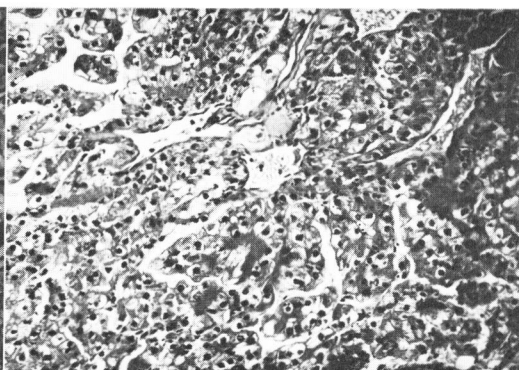


Fig. 10 Granular-cell type.



Fig. 11 Mixed type.

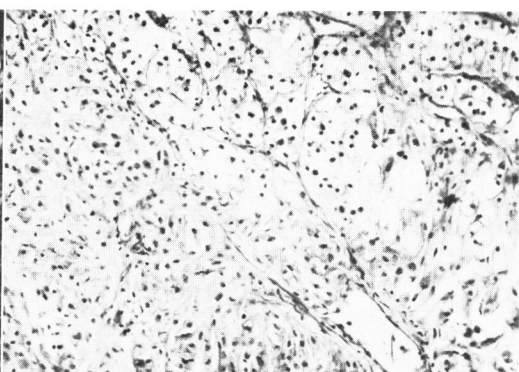


Fig. 12 Mixed type.

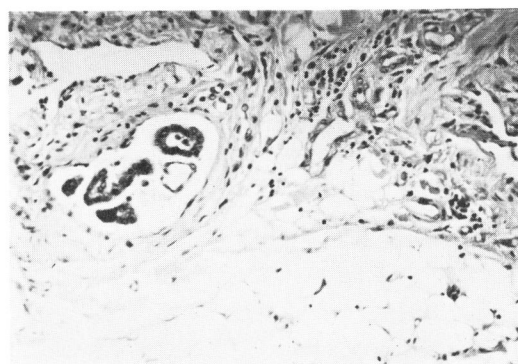


Fig. 13 Invasion of vein.

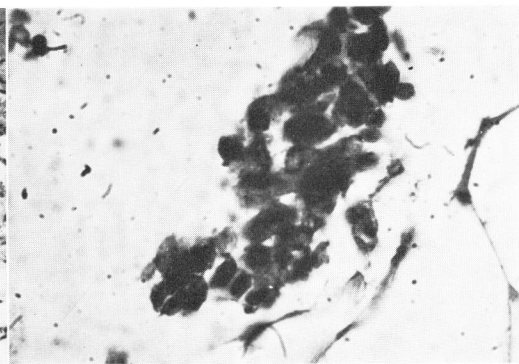


Fig. 14 Invasion to fat capsule.

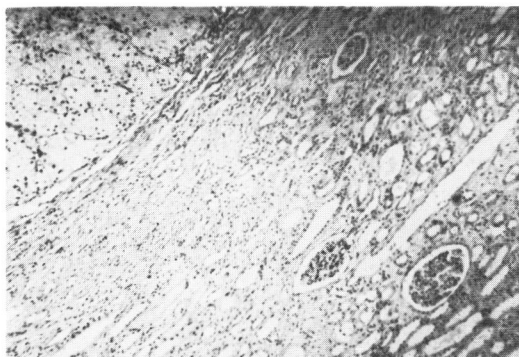


Fig. 15 Clear cells encapsulated with fibrous tissue.

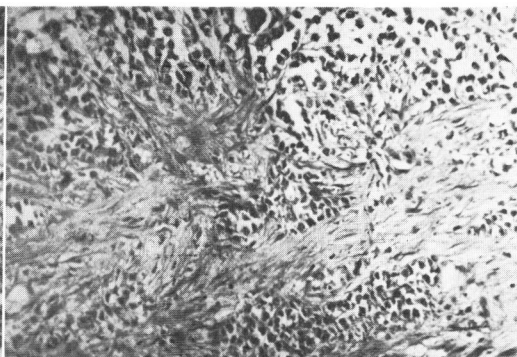


Fig. 16 Infiltrating tumor cells.

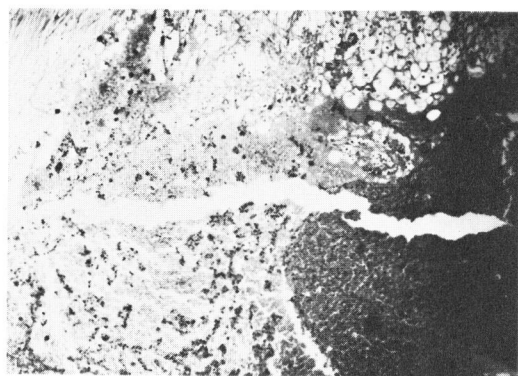


Fig. 17 Hemorrhage in the tumor tissue.

Table 17 Factors affecting prognosis adversely in tumors of the kidney (Melicow, 1944).

- History
 - Objective findings
 - Specimen
 - I. Gross findings
 - II. Microscopic findings
 1. Grading, especially in the clear cell carcinoma group, is not possible. Amitosis is the rule.
 2. The prognosis is progressively worse from : encapsulated clear cell carcinoma to clear cell carcinoma with changes (hemorrhage, calcium deposits, cholesterol, hyaline, cartilage, necrosis, breaking of capsule), to granular cell carcinoma or adenocarcinoma, to mixed tumor (carcinosarcoma).
- Invasion of blood vessels or lymphatics in any type.

Table 18 Classification of Apitz

- 1) Clear cells ; 比較的大きい多角形で境界明瞭な明るい細胞,核はクロマチンに富み,胞体は明るく多量のグリコーゲンやリポイドを含む。間質は結合織性成分に乏しく拡張した静脈叢を持ち,細胞配列は密で束状を示し副腎皮質に類似。
- 2) Cells poor in protoplasm ; 核は clear cells と類似。細胞質が少ない,細胞はしばしば境界不明瞭,リポイドはわずかししか含まれない。
- 3) Intermediary cells ; 核は clear cells と類似しているが,それよりやや大きく形も不規則で粗である。細胞質は軽度に顆粒状,リポイドも少なく粒状を示す。
- 4) Plasmic cells ; 多角形の細胞で clear cells よりいくらか小さい。細胞質は好酸性,核は大きく,核小体も大きい。この細胞は巨細胞をつくる傾向がある。

Table 19 Claes' grading

- a) 最も低い分化度の部分を規準にして分類

Grade I	Clear cells
Grade II	Intermediary cells
Grade III	Plasmic cells
- d) 優位を占める細胞の型に従って分類

Grade 1	Clear cells
Grade 2	Intermediary cells
Grade 3	Plasmic cells

的分類法を試みているが, Apitz の考えをもとにし, 腎癌組織の複雑性を考慮して二つの異なった方向から独得の grading を定めている (Table 19).

1949年には Footら⁸⁾より引用が細胞の配列型と、細胞の性質から 1) clear-celled, solid 2) clear-celled, tubular, cystic 3) clear-celled, tubular, non-cystic 4) granular, papillary, cystic 5) granular, tubular の 5 groups に分類することを試みているが、これも結局は、顕鏡上の視野が異なれば全く別のカテゴリーに入るといふ煩雑さをさけえず、1951年になって Foot ら¹³⁾が細胞の型のみで 2 つの group, すなわち clear-cells と granular cells に分ける方法をとるに至っている。これより以前にも Melicow (1944)³³⁾や Abeshouse & Weinberg (1945)¹¹⁾, Foulds & Braasch (1942)¹⁴⁾, Fryfolge ら (1948)¹⁵⁾, Foot (1951)¹³⁾, 富川ら (1957)⁴⁹⁾により細胞内顆粒と予後との関連性が討論され、最近でも Murphy & Fishbein (1961)³⁶⁾や Murphy & Mostofi (1965)³⁷⁾により両者の比較がなされ、いずれも granular cell の多いものが予後が悪く, clear cell の多いものが比較的予後のよいことを示し細胞内顆粒と予後との間の関連性を示唆しているが, Throckmorton (1953)⁴⁸⁾は関連あるか否かを判断できないとしている。

一方, Petkovic (1959)³⁸⁾や Claes (1963)¹⁰⁾, Flocksら (1958)¹¹⁾は腫瘍のひろがりから 4 つの stage に分けて予後との関連性を見いだそうとしている。また腎悪性腫瘍にも TNM 分類を適用しようとの試みが 1966 年に Houston で開かれた UICC の委員会で具体化されている

が⁴⁷⁾現在なお決定的なものとなっていないようであり, TNM 分類による予後の検討に関する論文には接していない。

細胞の形や配列の仕方, 間質との関係や分化度等々といった多くの因子を含めての分類は, 主観的判断がかなり入りこむ可能性もあり, それだけにかえて正確性を欠くとも考えられるので, 著者も Melicow³³⁾や Murphy & Fishbein³⁶⁾のように, 細胞内顆粒の有無のみに注目し clear cell type と granular cell type に分け, 兩種細胞の混在する mixed type を加えたが, Melicow はじめ先人たちがみな腫瘍を形成するおもな細胞の性質でこれを分けたのに対し, 著者は全層標本を観察し, 量には関係なく純粋に clear-cell のみ, あるいは granular cell のみの group に対し, たとえば granular の集団の中にたとえ 1 つでも clear cell が混在するならば, これを mixed type としている点が特徴である。その結果をみると, 1 年, 2 年, 3 年生存率までは明らかに clear-cell type が granular-cell type より, よりよい生存率を示しているが, 4 年, 5 年生存率になると両者の間ではあまり差がなく, 一方 mixed type が常に前二者より予後が悪いことは興味ある事実である。

そこで clear-cell と granular-cell の group を合わせて, かりに pure type とし, mixed type と比較してみると Table 20, Fig. 8 のごとくで明らかな差が認められた。

以上のことから, 予後を判定する上に細胞内

Table 20 Survival from treatment according to tumor cell type —pure type.

Yr. of observation	l_x	d_x	u_x	w_x	l'_x	q_x	p_x	$P_x \times 100$ (%)
0 ~ 1	33	9	5	0	30.5	0.296	0.704	70.4
1 ~ 2	19	2	0	0	19	0.105	0.895	63.0
2 ~ 3	17	1	0	2	16	0.063	0.937	59.0
3 ~ 4	14	1	0	1	13.5	0.074	0.926	54.6
4 ~ 5	12	0	0	4	10	0	1	54.6
5 ~	8							

顆粒の有無のほかに, 兩種の細胞が混在しているか否かも, 一つの大きな指標になりうるといえそうである。

主として血行性転移をとるといわれる腎腫瘍

は腎動脈撮影によって pooling や puddling, stippling などの異常所見をみることが多いことから推察されるように, 腫瘍内血管の怒張, 蛇行, 新生血管増生が著しく, 腫瘍細胞の

侵襲を受けやすい状態であるのが特徴で^{24,25)}、したがって腫瘍組織、腎実質、脂肪膜の脈管内にみる腫瘍栓塞は転移そのものではないにして、転移に不可欠な因子の一つであり、予後に大きな影響を与えるものであろうことは、容易に想像されることである。Melicow³³⁾、Riches⁴⁰⁾、Broders¹⁹⁾、富川⁴⁹⁾、柿崎²⁰⁾らも、脈管内腫瘍栓塞を予後に影響を与える因子の一つとしてあげている。

それでは、脈管内腫瘍栓塞は、どのくらいの頻度で現われるものであろうか。諸家の報告をみると Table 21 にみるように約 20~50%とかなりのばらつきがあるが、著者は 53.8%にみ

Table 21 Incidence of intravascular tumor cell emboli.

Author	Year	Percentage
Broders	1932	20
McDonald & Priestly	1943	54
Fryfogle ら	1948	37.9
Griffiths & Thackray	1949	19.6~54
Throckmorton	1953	26.1
柿崎	1957	50
Riches	1958	30
三浦・ほか	1959	39.1
宮川・ほか	1968	53.8

とめている。McDonald & Priestly はじめ Arner et al., Riches⁴⁰⁾、Kaufman, Mims, 富川⁴⁹⁾、Norman⁴⁵⁾、Throckmorton⁴⁸⁾ らは腫瘍栓塞の有無で 5 年生存率を計算し、(Table 22) いずれも栓塞のないもののほうが、予後も 2 倍くらいよいことを示している。著者の結果でも栓塞のないものは、予後が約 3 倍よいことになり、脈管内腫瘍栓塞の有無は予後に大きな影響を与える因子の一つとして重視すべきものと考えらる。

Table 22 Five year survival from treatment according to emboli.

Author	Emboli(+)	Emboli(-)
McDonald & Priestly	29%	55.4%
Arner et al.	34.7%	57.8%
Throckmorton	33.0%	41.0%
Riches et al.	16.0%	25.0%
宮川・ほか	22.6%	71.7%

腎癌には、組織学的に線維性組織で包被され、あたかも腫瘍の拡大するのを抑制しようとしているかのごとき印象をうけるものと、腫瘍被膜のない境界不明瞭な浸潤型を示すものとが区別されるが、この両者によって予後に差が出るものであろうか。Arner, Blank, Sckreeb らは前者の方が生存率がよりよいと述べている⁷⁾より引用 また Fryfogle ら¹⁵⁾ は dark-cell adenocarcinoma 24 例中腫瘍被膜をもつもの 13 例、浸潤性のもの 11 例であり、被膜のあるものは全例壊死巣があるのに対し、被膜の明らかでないものには壊死巣が少ないという興味ある事実を記載し、この事実から線維性の被膜によって癌が進展するのを抑制するため、腫瘍が成長すると、その中心部から壊死巣や出血巣を生ずるのだと考えている。赤坂⁵⁾は、被膜を欠くことは腫瘍の拡大性が強いことおよび予後の悪いことを示すと考えられると述べている。Melicow³³⁾は、腫瘍被膜とは別に出血巣や壊死巣、石灰化などを予後を左右する因子としてとりあげている。

出血巣や壊死巣の存在は、腫瘍の増殖が著しく、それを栄養する血管の増生が伴ったために生ずるものであり、したがってそれだけ悪性のものであるとする一般腫瘍の概念にあてはめて考えるなら、Fryfogle ら¹⁵⁾の考え方は矛盾するが、文献的にこれを検討しているものは見いだしえなかった。著者の結果では、確かに腫瘍被膜をもったもののほうがいくらか予後がよいが、出血や壊死の有無では、ほとんど差がなかった。

また、担癌生体の抗腫瘍的反応あるいは防禦反応といわれている間質反応については、胃癌や子宮癌について、膀胱癌についても検討が加えられ、吉田⁵⁸⁾は膀胱癌の予後に影響をおよぼす組織像のひとつとして、結合組織性間質反応および細胞性間質反応をあげている。

今後さらに腎癌の場合にも、間質反応の意義について検討する予定である。

結 語

京大泌尿器科における過去 12 年間の腎癌症例から 52 例を選んで検討し、病理組織学的所見および遠隔成績より、予後に影響をおよぼす組織

学的特徴をつかみ出そうと試み、つぎのような知見を得た。

1) 細胞型と予後

clear-cell type 12例の3年生存率は70.1%, 5年生存率は58.4%であった。

granular-cell type 21例の3年, 5年生存率はおのおの53.1%であった。1~3年までは, granular-cell type に比し clear-cell type の予後がよいが, 3年以後の生存率では両者間であまり差をみない。そこで, この両者を合わせてかりに pure type とすると, この33例の3年生存率は59.0%, 5年生存率は54.6%となった。一方 mixed type 19例の3年生存率29.2%, 5年生存率22.7%となり, pure type との間にかかなりの差が認められた。

2) 腫瘍栓塞の有無と予後

52例中28例(53.8%)に腫瘍栓塞を認めた。このグループの生存率は, 3年で28.3%, 5年では22.6%であった。一方, 栓塞を認めぬもの24例(46.2%)の生存率は3年, 5年おのおの71.7%で両者間に明らかに差を認めた。

3) 組織学的腫瘍被膜の有無と予後

腫瘍被膜をもつもの33例, 63.4%の予後は3年生存率54.2%, 5年生存率49.5%で, 被膜を有しない浸潤性のもの19例36.6%の予後は, 3年, 5年生存率でおのおの30.0%となり, 多少差を認めた。

4) 出血巣, 壊死巣の有無と予後

両者とも, 生存率の上での差を認めなかった。

以上の知見より, 腎癌の組織像で予後に影響をおよぼすものは,

(1) 細胞型, すなわち clear-cell type か granular-cell type かまたは, pure type か mixed type か。

(2) 腫瘍栓塞の有無

(3) 組織内腫瘍被膜の有無

などであり, 文献的に考えられている組織内の出血巣や壊死巣は, 実際には予後にあまり影響しないようである。

(本論文の要旨は, 日本泌尿器科学会第16回中部連合地方会, および第6回日本癌治療学会において, 著者の1人宮川が口演発表した。)

文 献

- 1) Abeshouse, B. S. & Weinberg, T. : Malignant renal neoplasms : a clinical and pathologic study. Arch. Surg., 50 : 46-55, 1945.
- 2) 足立 明 : 京大泌尿器科における最近10年間の腎ならびに副腎腫瘍の統計的観察. 泌尿紀要, 6 : 556-566, 1960.
- 3) 赤坂 裕 : 腎臓腫瘍の臨床的観察. 日泌尿会誌, 35 : 153-173, 1943.
- 4) 赤坂 裕 : 腎腫瘍. 臨皮泌, 12 : 1414-1422, 1958.
- 5) 赤坂 裕 : 腎, 腎盂, 尿管の腫瘍, 日本泌尿器科全書2(I), 金原書店, 1960.
- 6) Apitz, K. : Die Geschwülste und Gewebmissbildungen der Nierenrinde. Virchows Arch. 311 : 285-431, 1944.
- 7) Bennigton & Kradjian : Renal Carcinoma, Saunders Co. 1967.
- 8) Böttiger, L. E. & Ivemark, B. I. : The structure of renal carcinoma correlated to its clinical behavior. J. Urol., 81 : 512-514, 1959.
- 9) Deming, C. L. : Urology edit. by Campbell, M. F. 2nd edit., p. 910, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1964.
- 10) Claes, G. : Concerning the relationship between the morphology and the symptomatology of hypernephroma. Urol. int., 15 : 265-279, 1963.
- 11) Flocks, R. H. & Kadesky, M. C. : Malignant neoplasms of the kidney : An analysis of 353 patients followed five years or more. J. Urol., 79 : 196-201, 1958.
- 12) Foot, N. C. & Humphreys, G. A. : The importance of accurate pathologic classification in the prognosis of renal tumors. Surgery, 23 : 369-376, 1948.
- 13) Foot, N. C., Humphreys, G. A. & Whitmore, W. F. : Renal tumors : pathology and prognosis in 295 cases. J. Urol., 66 : 190-200, 1951.
- 14) Foulds, G. S., Schooll, A. J. & Braasch, W. F. : A study of histology and mortality in renal tumors. Surg. Clin. N. Amer., 4 : 407-424, 1942.

- 15) Fryfogle, J. D., Dockerty, M. B., Clagett, O. T. & Emmett, J. L. : Dark-cell adenocarcinoma of the kidney. *J. Urol.*, **60** : 221-234, 1948.
- 16) 藤井・白神：腎腫瘍症例。泌尿紀要，**9**：306—314, 1963.
- 17) Graham, A. P. : Malignancy of the kidney, survey of 195 cases. *J. Urol.*, **58** : 10-21, 1947.
- 18) Hallahan, J. D. : Spontaneous remission of metastatic renal cell adenocarcinoma : a case report. *J. Urol.*, **81** : 522-525, 1959.
- 19) Hand, J. R. & Broders, A. C. : Carcinoma of the kidney : the degree of malignancy in relation to factors bearing on prognosis. *J. Urol.*, **28** : 199-216, 1932.
- 20) 柿崎・勉：腎腫瘍の臨床的ならびに病理組織学的研究。日泌尿会誌，**48**：245—268, 1957.
- 21) 加藤篤二：泌尿器における癌。臨床と研究，**38**：386—390, 1961.
- 22) 加藤篤二：腎臓腫瘍の予後。メディカルカルチュア，**4**：1214—1215, 1962.
- 23) 加藤・太藤：腎臓腫瘍の臨床的観察。皮紀要，**47**：176—191, 1951.
- 24) 加藤・八田・片村：腎臓腫瘍の蔓延について。癌の臨床，**1**：146—152, 1955.
- 25) 加藤篤二：腎臓腫瘍の血管侵襲について。癌の臨床，**2**：290—293, 1956.
- 26) 加藤・道中・ほか：腎腫瘍の統計的観察。泌尿紀要，**8**：521—529, 1962.
- 27) King, S. : Renal neoplasia. Little Brown and Company, Boston 1967.
- 28) Kuehn, C. A. & Davis, P. : Carcinoma of renal parenchyma : long term survival : report of a case and five year review of literature. *J. Urol.*, **81** : 519-521, 1959.
- 29) 栗原・高野：癌の治癒率の計算方法について。癌の臨床，**11**：628—632, 1965.
- 30) 黒川一男：泌尿性器系の腫瘍。外治，**11**：37—49, 1964.
- 31) Ljunggren, E., Holm, S., Karth, B. & Pompeius, R. : Some aspects of renal tumors with special reference to spontaneous regression. *J. Urol.*, **82** : 553-557, 1959.
- 32) Lucké, B. & Schlumberger, H. G. : Atlas of tumor pathology : Tumor of the kidney, renal pelvis and ureter. Armed Forces Institute of Pathology, 1957.
- 33) Melicow, M. M. : Classification of renal neoplasms : a clinical and pathological study based on 199 cases. *J. Urol.*, **51** : 333-385, 1944.
- 34) 三浦・川俣・木村・武藤・白岩：腎臓腫瘍の病理と臨床，第1報。東北医誌，**59**：38—55, 1959.
- 35) 宮川・児玉：原発巣剔除により，肺転移巣の自然消失をみた副腎腫の1例。泌尿紀要，**9**：315—320, 1963.
- 36) Murphy, G. P. & Fishbein, R. H. : Clinical manifestation and cytology of hypernephromas. *J. Urol.*, **85** : 483-487, 1961.
- 37) Murphy, G. P. & Mostofi, F. K. : The significance of cytoplasmic granularity in the prognosis of renal cell carcinoma. *J. Urol.*, **94** : 48-54, 1965.
- 38) Petkovic, S. D. : An anatomical classification of renal tumors in the adult as a basis for prognosis. *J. Urol.*, **81** : 618-623, 1959.
- 39) Potampa, P. B. : A discussion of renal tumor : report of a five year cure following removal of bilateral pulmonary metastases. *J. Urol.*, **85** : 488-493, 1961.
- 40) Riches, E. W. : Factors in the prognosis of carcinoma of the kidney. *J. Urol.*, **79** : 190-195, 1958.
- 41) Riches, E. : Neoplastic disease at various site, Vol. V. Tumor of the kidney. E. & S. Livingstone LTD. Edinburgh and London, 1964.
- 42) Robson, C. J. : Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J. Urol.*, **89** : 37-42, 1963.
- 43) Royce, R. K. & Tormey, A. R. : Malignant tumors of the renal parenchyma in adults. *J. Urol.*, **74** : 23-35, 1955.
- 44) Samellas, W. & Marks, A. R. : Apparent spontaneous regression of pulmonary metastases following nephrectomy for adenocarcinoma of the kidney. *J. Urol.*, **85** : 494-496, 1961.

- 45) 穴戸・土田・菅原：腎悪性腫瘍。外科診療，**7**：699—704，1965.
- 46) Takáts, L. J. & Csapó, Z. : Death from renal carcinoma 37 years after its original recognition. *Cancer*, **19** : 1172—1176, 1966.
- 47) 高安・大田黒：腎悪性腫瘍。癌の臨床，**13**：380—381，1967.
- 48) Throckmorton, M. A. : Prognosis in hypernephroma : Review of the literature and report of 42 cases. *J. Urol.*, **73** : 773—776, 1953.
- 49) 富川・坂本・局・麻生：腎腫瘍の臨床。皮と泌，**19**：345—354，1957.
- 50) 土田・菅原・木村・染野・加藤：腎腫瘍51例の臨床と予後。癌の臨床，**12**：490—498，1966.
- 51) 土田・菅原：腎腫瘍の予後に関する研究。日泌尿会誌，**59**：847—856，1968.
- 52) 吉田 修：膀胱癌に関する研究，第Ⅱ編。泌尿紀要，**12**：1261—1280，1966.
- 53) 吉田 修：膀胱癌に関する研究，第Ⅲ編。泌尿紀要，**12**：1374—1396，1966.

(1968年12月25日受付)